

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 09257699
PUBLICATION DATE : 03-10-97

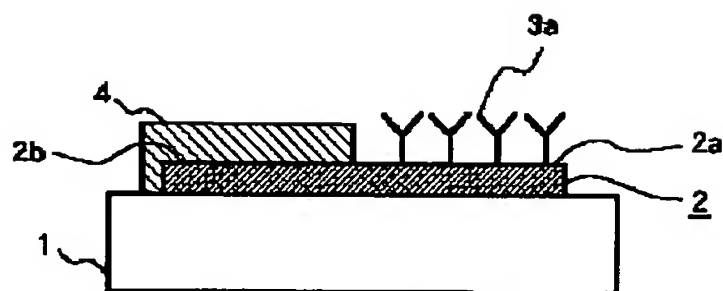
APPLICATION DATE : 19-03-96
APPLICATION NUMBER : 08062510

APPLICANT : TOTO LTD;

INVENTOR : OSADA TAIJI;

INT.CL. : G01N 21/27 G01N 33/53

TITLE : SURFACE PLASMON RESONANCE
SENSOR APPARATUS



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a surface plasmon resonance sensor apparatus in which a temperature can be compensated precisely.

SOLUTION: In a sensor chip at a surface plasmon resonance sensor apparatus, the surface of a high-refractive-index light transmission medium 1 such as a glass or an acrylic resin is provided with a gold or silver metal thin film 2 which is used to generate surface plasmon resonance. The metal thin film 2 is divided into a detection part 2a and a reference part 2b in terms of its use. The detection part 2a is exposed so as to come into contact with a sample, and the reference part 2b is covered with a material whose refractive index is constant, e.g. with a coating layer 4 by a fluororesin. The thickness of the coating layer 4 is set at 50nm or higher preferably at about 100nm or higher, so that evanescent waves which are leaked from the surface of the metal thin film 2 are confined inside the layer. When a plasmon resonance angle measured by using the reference part 2b is utilized as a reference value, the temperature of the plasmon resonance angle regarding the sample measured by using the detection part 2a is compensated.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-257699

(43) 公開日 平成9年(1997)10月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 21/27			G 0 1 N 21/27	C
33/53			33/53	T

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-62510

(22) 出願日 平成8年(1996)3月19日

(71) 出願人 000010087

東陶機器株式会社

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号

(72) 発明者 内山 兼一

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内

(72) 発明者 長田 泰二

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内

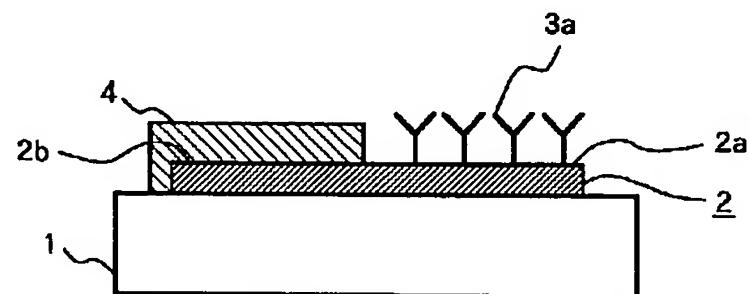
(74) 代理人 弁理士 上村 輝之 (外1名)

(54) 【発明の名称】 表面プラズモン共鳴センサ装置

(57) 【要約】

【課題】 正確な温度補償を行うことができる表面プラズモン共鳴センサ装置を提供する。

【解決手段】 表面プラズモン共鳴センサ装置のセンサチップは、ガラスやアクリルのような高屈折率の光透過媒体1の表面に、表面プラズモン共鳴を生じるための金又は銀の金属薄膜2を有する。この金属薄膜2は、検知部2aとリファレンス部2bとに用途上区分され、検知部2aは試料に触れるよう露出しているが、リファレンス部2bは、屈折率一定の材料、例えばフッ素樹脂のコート層4で覆われる。コート層4の厚さは、金属薄膜2の表面からしみ出るエバネッセント波を層内に閉じ込めるために、50nm以上好ましくは約100nm以上である。リファレンス部2bを用いて測定したプラズモン共振角をリファレンス値として利用することにより、検知部2aを用いて測定した試料に関するプラズモン共振角の温度補償を行う。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 光源と、金属薄膜を有した光反射面を持つセンサチップと、光検出器とを備えた表面プラズモン共鳴センサ装置において、

前記センサチップの金属薄膜が、試料に触れる検知部と、検知部を用いた測定値の温度補償に利用されるリファレンス値を生成するためのリファレンス部とを有し、前記リファレンス部の外表面を覆う一定材質のコート層を更に備えたことを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項2】 請求項1記載の装置において、前記リファレンス部に被せられ、前記リファレンス部との間に密閉された空洞を形成するカバーを更に備え、前記密閉された空洞が前記コート層であることを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項3】 請求項1記載の装置において、前記コート層の屈折率が前記センサチップの屈折率以下であることを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項4】 請求項1記載の装置において、前記コート層が、前記試料の屈折率の近傍の屈折率を有することを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項5】 請求項4記載の装置において、前記試料が水溶液である場合、前記コート層がフッ素樹脂の膜であることを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項6】 請求項1記載の装置において、コート層が、前記金属薄膜の表面にしみ出したエバネッセント波を前記コート層内に実質的に閉じ込めることができる厚さを有していることを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項7】 請求項6記載の装置において、コート層の厚さが50nm以上であることを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項8】 請求項6記載の装置において、コート層の厚さが100nm以上であることを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項9】 光源と、金属薄膜を有した光反射面を持つセンサチップと、光検出器とを備えた表面プラズモン共鳴センサ装置において、

前記センサチップの金属薄膜の温度を検出する温度検出器と、

前記金属薄膜の温度とプラズモン共振角の変動値との関係を予め記憶したメモリテーブルと、

前記光検出器からの信号から求めたプラズモン共振角に対する温度補償を、前記温度検出器からの検出温度に応じた前記メモリテーブル内の変動値を利用して行う信号処理回路とを備えたことを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置。

【請求項10】 表面プラズモン共鳴センサ装置で用いられる、金属薄膜を有した光反射面を持つセンサチップにおいて、

前記金属薄膜が、試料に触れる検知部と、検知部を用いた測定値の温度補償に利用されるリファレンス値を生成するためのリファレンス部とを有し、

前記リファレンス部の外表面を覆う一定材質のコート層を備えたことを特徴とする表面プラズモン共鳴センサ装置のためのセンサチップ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、表面プラズモン共鳴現象を利用した表面プラズモン共鳴センサ装置に関し、特に温度補償型の表面プラズモン共鳴センサ装置に関する。

【0002】

【従来の技術】表面プラズモン共鳴現象を利用して溶液や気体などの屈折率やその変動を測定する表面プラズモン共鳴センサが知られている。ここで、溶液の屈折率の変動はその溶液中の物質質量の変動を反映しているから、例えば、生化学や分子生物学や医療検査等の分野で用いられるバイオセンサとして、この表面プラズモン共鳴センサは利用されている。

【0003】表面プラズモン共鳴センサは、基本的に、光源と、金属薄膜を有した光反射面を持つ高屈折率の光透過媒体と、光検出器とを備える。光透過媒体は、一般に、ガラスやアクリルといった高屈折率材料で作られており、センサチップと呼ばれる。このセンサチップの光反射面に形成された金属薄膜の外表面に血液や尿等の試料を接触させた状態で、光源からセンサチップを通してその光反射面へ光線を全反射角で入射する。光線は光反射面で全反射するが、試料の屈折率によって決まる特定の入射角で入った光線だけは、金属薄膜表面で表面プラズモン共鳴現象を生じてエネルギーを奪われ、反射率が減少する。この共鳴が生じる特定の入射角はプラズモン共振角と呼ばれる。反射光を光検出器で受光してプラズモン共振角を測定することにより、試料の屈折率が判明する。

【0004】光反射面での光の挙動を微視的に観察すると、入射光は金属薄膜に入って薄膜の外表面から試料空間へしみ出てから再び金属薄膜に入り反射光となる。薄膜の外表面からしみ出た光はエバネッセント波と呼ばれ、このエバネッセント波が表面プラズモン共鳴を引き起こす。

【0005】ところで、表面プラズモン共鳴現象は温度の影響を受けるため、プラズモン共振角は温度の影響を受けて変動する。この温度による測定誤差をなくすため、実用されている従来のセンサ装置は恒温槽に入れられている。しかし、恒温槽は一般的に大型で、費用も高額であり、かつ消費エネルギーも大きい。

【0006】このような背景から恒温槽を必要としない温度補償型の表面プラズモン共鳴センサ装置が提案されている。

【0007】図1は従来の温度補償型の表面プラズモン共鳴センサ装置のセンサチップを示す。

【0008】センサチップは例えばガラス板1の表面上に金属薄膜2を形成したものであり、金属薄膜2は試料の検知に用いる検知部2aと、温度補償のためのリファレンス値の生成に用いるリファレンス部2bとに用途上区分けされる。例えばウィルスや細菌のような特定の抗原を検出するバイオセンサとして用いるケースであれば、金属薄膜2の表面上には、その特定の抗原を特異的に吸着する抗体3aが固定されるが、リファレンス部2b上の抗体3bだけは、酸処理などで活性を失わされて目的の抗原を吸着しないようになっている。検知部2aで検知されるプラズモン共振角は、試料中に抗体が有るか否か及びその量によって変わるが、リファレンス部2bで検知されるプラズモン共振角は試料中の抗体の有無に関わらず、温度のみに依存して変わる。従って、リファレンス部2bの測定値をリファレンス値にして検知部2aの測定値から差し引くことにより、測定値中の温度変動分を除去できる。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかし、この従来装置において正確に温度補償を行うためには、リファレンス部2b側には何も吸着されないことが必要であるが、実際には、非特異吸着と呼ばれる吸着が起こることがある。リファレンス部2bで非特異吸着が起こった場合、その共振角の変化には非特異吸着によるものが加わるから、もはやリファレンス部2bとしての機能を果たさなくなる。

【0010】そこで本発明は、正確な温度補償を行うことができる表面プラズモン共鳴センサ装置を提供することを目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明の第1の側面に従う表面プラズモン共鳴センサ装置では、センサチップの金属薄膜が、試料に触れる検知部と、検知部を用いた測定値の温度補償に利用されるリファレンス値を生成するためのリファレンス部とを有している。そして、リファレンス部の外表面が、一定材質のコート層によって覆われている。

【0012】コート層は一定の材質であるので、リファレンス部を用いて測定したプラズモン共振角は、試料には依存せず、温度にのみ依存して変動するから、信頼性の高い温度補償用のリファレンス値として利用できる。

【0013】リファレンス部で表面プラズモン共鳴を生じさせるためには、コート層の屈折率はセンサチップの屈折率以下であることが必要である。

【0014】また、温度補償を容易かつ正確にするためには、コート層の屈折率が、試料の屈折率の近傍であることが望ましい。そのため、試料に応じてコート層の材質を選択すべきであり、具体的な材料は固体、液体、気

体のいずれからでも選択され得る。固体材料の場合は、その固体の膜でリファレンス部を覆えばよい。一方、液体や気体の材料の場合は、リファレンス部にカバーを被せて、リファレンス部とカバーとの間に密閉空洞を形成し、この空洞内にその液体や気体を閉じ込めればよい。

【0015】コート層の厚さは、金属薄膜の表面にしみ出したエバネッセント波を層内に実質的に閉じ込めることができる厚さであるべきであり、好ましくは50nm以上、より好ましくは100nm以上である。

【0016】本発明の第2の側面に従う表面プラズモン共鳴センサ装置は、センサチップの金属薄膜の温度を検出する温度検出器と、金属薄膜の温度とプラズモン共振角の変動値との関係を予め記憶したメモリーテーブルと、光検出器からの信号から求めたプラズモン共振角に対する温度補償を、温度検出器からの検出温度に応じたメモリーテーブル内の変動値を利用して行う信号処理回路とを備える。

【0017】この装置によれば、予め用意されている温度と共振角との相関データに基づいて、測定時の温度における測定値の温度変動分が除去される。

【0018】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を添付図面に基づいて説明する。なお、図1に示した従来例と同一個所には同一符号を付す。

【0019】図2は、第1の実施形態に係る表面プラズモン共鳴センサ装置のセンサチップを示す。このセンサチップは、液体中に存在する抗原を検出するのに好適である。ガラスやアクリルの透明基板1の表面上に、表面プラズモン共振を起こすための金または銀の金属薄膜2が蒸着されている。金属薄膜2の膜厚は50nm程度である。この金属薄膜2は、検知部2aとリファレンス部2bとに用途上区分けされる。

【0020】検知部2aの外表面上には、検出対象の抗原と特異的に反応する抗体3aが固定されている。一方、リファレンス部2bの外表面は、水の屈折率約1.33に近い屈折率を持つ物質のコート膜4で覆われており、このコート膜4の膜厚は50nm以上、望ましくは100nm以上である。このコート膜4の材料には、例えばフッ素樹脂であるPTFE（屈折率約1.34）が好適であり、スパッタリング法やプラズマCVD法により金属薄膜2上に薄膜として形成できる。また、このコート膜4の屈折率は、リファレンス部2bの外表面で表面プラズモン共鳴が生じ得るように透明基板1の屈折率より小さいことが必要であり、そして、前述のようい水の屈折率に近いことが望ましい。

【0021】表面プラズモン共鳴を引き起こすエバネッセント波が金属薄膜2の外表面からしみ出る高さは約100nm以下である。そのため、コート膜4の膜厚が100nm以上である場合、エバネッセント波はコート膜4内に閉じ込められ、コート膜4外へは出られない。結

果として、リファレンス部2bで測定されるプラズモン共振角は、コート膜4のもつ一定の屈折率に依存し、コート薄膜4外の試料には影響されない。つまり、リファレンス部2bの測定値は、温度の影響のみによる共振角の変化を示し、温度補償の為に信頼性の高いリファレンス値として使用できる。なお、コート膜4の膜厚が100nm以下である場合でも、50nm程度以上であれば、コート膜4外へ滲み出るエバネッセント波は微量であるから、リファレンス部2bの測定値をリファレンス値として使用することは実用上問題はないであろう。

【0022】図3は、図2に示すセンサチップを有する表面プラズモン共鳴センサ装置の全体の概略構成を示す。

【0023】透明基板1は、同じ屈折率を持つ三角プリズム5上にマッチングオイルを介して接合されている。2つの光源6a、6bが、第1の光源6aからの光は検知部2aに焦点を結び、第2の光源6bからの光はリファレンス部2bに焦点を結ぶように配置されている。2つの光源6a、6bは時を違えて点灯される。検知部2a及びリファレンス部2bからの反射光は共にアレー型の受光センサ7に入射される。各光源6a、6bの点灯時の受光センサ7の出力信号が、検知部2a及びリファレンス部2bからの反射光の反射率分布をそれぞれ示しており、それぞれの反射率分布の極小値を検出することにより、それぞれのプラズモン共振角が分る。抗原抗体反応の前後の間の、検知部2a及びリファレンス部2bでのプラズモン共振角の変化を測定し、この2箇所の共振角変化から温度変化に依存しない抗原抗体反応のみに依存する共振角変化を導くことができる。

【0024】図4は、第2の実施形態を示す。この第2の実施形態では、センサチップ1は円柱プリズム8（勿論、三角プリズムでもよい）に接合されているが、検知部2aとリファレンス2bとがプリズム8の中心軸に沿って並ぶような姿勢でプリズム8に接合されている。これにより、検知部2a及びリファレンス2bへの入射光の光軸をプリズム中心軸に平行な同一平面上に配置することができる。

【0025】図5は、第3の実施形態に係るセンサチップを示す。このセンサチップは気体中に浮遊する抗原を測定するのに好適である。リファレンス部2bにはカバー10が被せられ、リファレンス部2bの外表面とカバー10の内面との間に密閉された空洞9が形成されている。空洞9内は、試料の気体と同じ屈折率つまり約1を持てばよいので、最も容易な構成では空気が入っているが、金属薄膜2の腐食防止のため非活性ガスで満たすことも好ましい。金属薄膜2の外表面からの空洞9の天井までの高さは、空洞9内にエバネッセント波を実質的に閉じ込めることができるように、50nm以上望ましく

は100nm以上である。カバー10の材料は、例えば、アルミのような腐食しにくい金属や、セラミックや樹脂などである。

【0026】この実施形態においても、リファレンス部2bからは温度変化のみによる共振角が測定される。

【0027】次に、本発明の第4の実施形態を説明する。この実施形態では、センサチップが、金属薄膜の表面プラズモン共鳴の生じる箇所（検出点）の温度を測定するためのサーミスタや熱電対のような温度検知器を備え、その温度検知器の出力が、受光センサからの信号を処理する回路に入力され、かつ、その処理回路が、予め測定されている検出点の温度とプラズモン共振角との対応関係を記憶したメモリテーブルを有している。このメモリテーブルには、検出点が所定の基準温度であるときに観測されるプラズモン共振角をリファレンス値として、検出点が種々の温度であるときに観測されるプラズモン共振角とリファレンス値との差、つまり温度による共振角の変動値が記憶されている。処理回路は、受光センサからの信号からプラズモン共振角を計測した時に、メモリテーブルから温度検知器の検出温度に対応する共振角の変動値を読み出し、この変動値を計測したプラズモン共振角から差し引く。これにより、測定時の温度が如何なる値でも、常に基準温度におけるプラズモン共振角が求められる。この実施形態では、前述したようなリファレンス部は必要ない。

【0028】

【発明の効果】本発明によれば、精度の高い温度補償が行える表面プラズモン共鳴センサ装置が提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】従来の温度補償型の表面プラズモン共鳴センサ装置のセンサチップを示す模式的な断面図である。

【図2】本発明の第1の実施形態に係る表面プラズモン共鳴センサ装置のセンサチップを示す模式的な断面図である。

【図3】第1の実施形態に係る表面プラズモン共鳴センサ装置の全体の概略構成を示す図である。

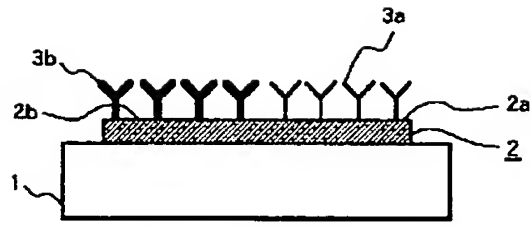
【図4】第2の実施形態を示す斜視図である。

【図5】第3の実施形態のセンサチップを示す模式的な断面図である。

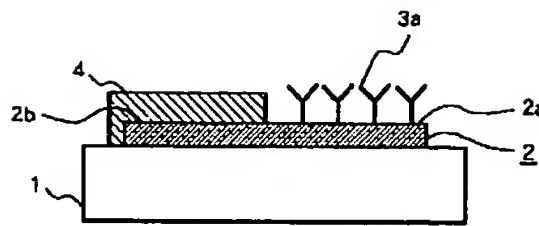
【符号の説明】

- 1 透明基板
- 2 金属薄膜
- 2a 検知部
- 2b リファレンス部
- 4 コート膜
- 9 空洞
- 10 カバー

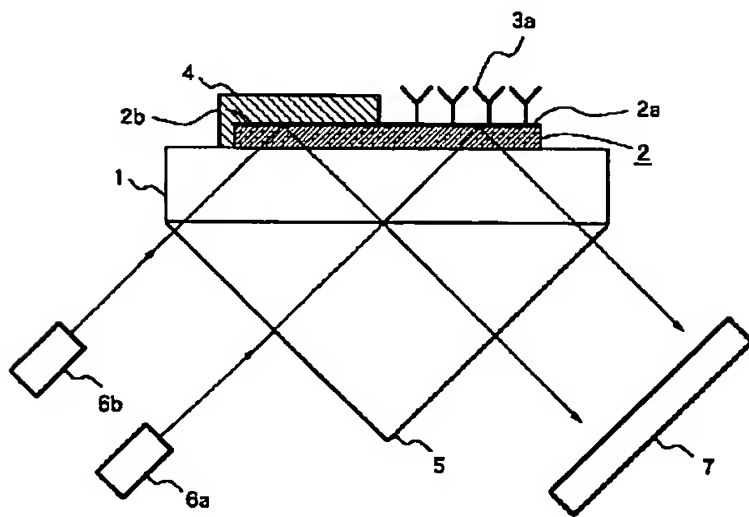
【図1】



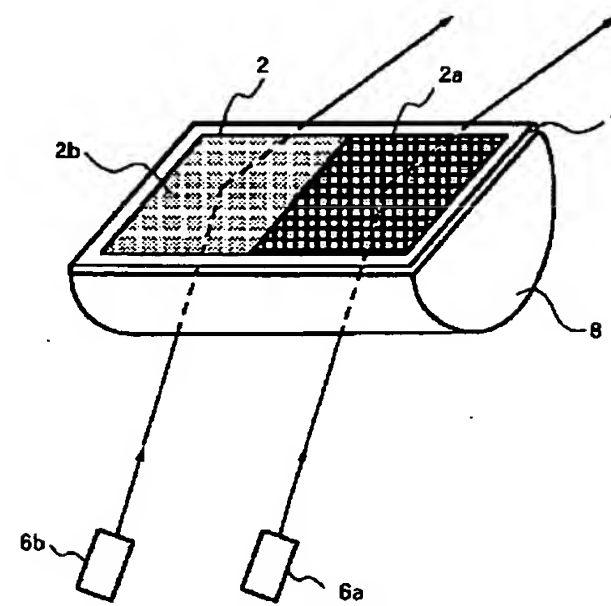
【図2】



【図3】



【図4】



【図5】

